Münster.1933.№64 Med Diss.

Aus dem Pharmakologischen Institut der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster (Westf.)
Direktor: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund.

Über die Beeinflussung der Dehydrierungsvorgänge durch Desoxycholsäure und Dehydrocholsäure.

*

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde
einer Hohen Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

vorgelegt von
Josef Ossege (Zahnarzt)
aus Rheine.

1933

Buchdruckerei H. & J. Altmeppen, Rheine i. Westf.

Dekan: Prof. Dr. von Szily.

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann.

Korreferent: Prof. Dr. med. et phil. H. Freund.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (Westf.)

Meinen Eltern

Lebenslauf.

Ich wurde am 20. Januar 1906 zu Metelen geboren. Nach 5jähriger Volksschulvorbildung besuchte ich das Realgymnasium in Rheine und erhielt im Jahre 1929 das Reifezeugnis. Ich entschloß mich, Zahnmedizin zu studieren und belegte das erste Semester meines Studiums an der Universität in Wien. Sämtliche übrigen Semester studierte ich an der Universität in Münster i. W., woselbst ich im Herbst des Jahres 1931 die medizinische Vorprüfung und im Dezember 1932 das Staatsexamen bestand.

Über die Beeinflussung der Dehydrierungsvorgänge durch Desoxycholsäure und Dehydrocholsäure.

Neben der Cholsäure ist die Desoxycholsäure einer der Hauptbestandteile der Gallensäuren. Die Choleinsäure ist eine Additionsverbindung von acht Molekülen Desoxycholsäure mit einem Molekül Fettsäure, gewöhnlich einem Gemenge von Stearinsäure und Palmitinsäure. Die Gallensäuren leiten sich ab von der Cholansäure $C_{23}H_{39}COOH$. Die Gallensäuren sind gesättigte einbasische Oxysäuren. Die Cholsäure ist Trioxycholansäure $C_{23}H_{36}(OH)_3COOH$. Die Desoxycholsäure ist eine Dioxycholansäure $C_{23}H_{37}(OH)_2COOH$. Bei gelinder Oxydation entstehen aus den gewöhnlichen Cholsäuren die entsprechenden einbasischen Ketonsäuren, aus der Cholsäure Dehydrocholsäure $C_{20}H_{33}(CO)_3COOH$. Die Dehydrocholsäure ist unter dem Namen Decholin im Handel. Neuerdings ist in der Arbeit von Hermesmeyer [1]) gezeigt worden, daß die Gallensäuren sehr erheblich in den Kohlenhydratstoffwechsel eingreifen. Gegenstand der folgenden Untersuchungen war zu prüfen, in welcher Weise Desoxycholsäure und Dehydrocholsäure auf die Dehydrierungsvorgänge der Gewebe einwirken. Die Arbeit soll eine Ergänzung sein zu den Arbeiten von Haarmann und Stratmann, die die Beeinflussung des anaeroben Kohlenhydratstoffwechsels durch die Gallensäuren zum Gegenstand haben. Gleichzeitig soll sie eine Fortsetzung sein zu den Versuchen von Hermesmeyer, der die Stoffwechselwirkung der Cholsäure und Choleinsäure auf die Dehydrierungsvorgänge im Gewebe zu prüfen hatte.

---

[1]) Hermesmeyer: Inaugural-Dissertation Münster (Westf.) 1933

Auf methodische Einzelheiten braucht nicht eingegangen zu werden, da sie hinlänglich bekannt sind. Die Konzentrationen der Gallensäuren in den Versuchen ist in den Tabellen angegeben. Die in den graphischen Darstellungen aufgezeichneten Werte sind immer auf den Kontrollversuch = 100 bezogen.

Versuchsserie I.

Als einfachste Versuchsanordnung wurde die Beeinflussung der Dehydrierungsvorgänge durch die beiden Gallensäuren an frischem Gewebe gewählt. Die im Gewebe präformierten Nährstoffe spielen dabei die Rolle der Wasserstoffdonatoren. Die Versuchsergebnisse sind in der Tabelle I zusammengefaßt. Die Versuche zeigen, daß die Dehydrocholsäure im Gegensatz zur Desoxycholsäure auf den Abbau der Dehydrierungsvorgänge im Gewebe ohne jeden Einfluß ist. Desoxycholsäure dagegen führt mit ansteigender Konzentration zu einer zunehmenden Hemmung der Dehydrierungsvorgänge. Der Schwellenwert der Wirksamkeit liegt von Tier zu Tier verschieden. Im Versuch 2 der Tabelle I tritt sogar eine starke Verkürzung der Methylenblauentfärbung auf, die sehr deutlich eine Umkehrwirkung von kleinen und großen Konzentrationen im Sinne der Arndt-Schulz'schen Regel erkennen läßt. Der hemmende Einfluß der Desoxycholsäure in den höheren Konzentrationen ist sehr stark. Kaninchenmuskulatur ist dabei erheblich empfindlicher als Froschmuskulatur. Das Wirkungsbild der Desoxycholsäure entspricht dem von Hermesmeyer für die Choleinsäure erhobenen Befund.

Tabelle I (ohne Zusatz).

Muskel.

Entfärbungszeit in Minuten.

Konzentrationen	Desoxycholsäure			Dehydrocholsäure		
Kontrollversuch	25	60	22	52	42	34
1. 10 −10	32	45	24	52	42	33
1. 10 −9	33	45	23	52	42	34
1. 10 −8	51	45	—	52	42	34
1. 10 −7	51	45	23	51	42	34
1. 10 −6	52	84	29	52	43	34
1. 10 −5	54	88	29	52	42	34
1. 10 −4	138	140	29	52	42	34
1. 10 −3	150	156	29	53	42	34
Versuchstier:	Kaninchen	Frosch		Frosch		

Versuchsserie II.

Die folgenden Versuche haben die Dehydrierung der Milchsäure zur Aufgabe. Wie aus der Tabelle II hervorgeht, wird die Milchsäuredehydrase durch die beiden Gallensäuren in keiner Weise beeinflußt. Lediglich in der höchsten Konzentration zeigt sich bei der Desoxycholsäure eine geringe Hemmung, die jedoch ohne Bedeutung ist. In Hermesmeyer'schen Versuchen findet sich eine starke Aktivierung des Milchsäureabbaues durch Cholsäure in mittleren Konzentrationen. Da

die Desoxycholsäure beim Laktatabbau vollkommen wirkungslos ist, ergibt sich aus diesem unterschiedlichen Verhalten, daß die Oxydation der Oxysäuren zu Ketonsäuren die Wirkungsstärke vollkommen verändert hat.

Versuchsserie III.

Der Abbau des Glykogens durch die Dehydrierung wird durch die beiden Säuren nicht in Mitleidenschaft gezogen, lediglich die stärksten Konzentrationen der Desoxycholsäure ziehen die Glykogenverwertung in Mitleidenschaft und das in

Tabelle II (Laktat).

Muskel.

Entfärbungszeit in Minuten.

Konzentrationen	Desoxycholsäure		Dehydrocholsäure	
Kontrollversuch	32	33	40	41
1. 10 $^{-10}$	32	33	40	41
1. 10 $^{-9}$	32	33	40	41
1. 10 $^{-8}$	32	33	40	41
1. 10 $^{-7}$	32	34	40	41
1. 10 $^{-6}$	31	34	41	41
1. 10 $^{-5}$	30	34	40	41
1. 10 $^{-4}$	31	33	40	41
1. 10 $^{-3}$	59	48	40	41
Versuchstier:	Frosch			

Tabelle III (Glykogen).

Muskel.

Entfärbungszeit in Minuten.

Konzentrationen	Desoxycholsäure			Dehydrocholsäure		
Kontrollversuch	21	22	33	23	23	20
1.10^{-10}	22	22	23	23	23	20
1.10^{-9}	21	22	33	24	22	21
1.10^{-8}	21	22	33	23	22	—
1.10^{-7}	22	22	32	33	22	21
1.10^{-6}	21	22	33	23	22	21
1.10^{-5}	21	22	34	23	22	20
1.10^{-4}	—	45	37	24	23	20
1.10^{-3}	45	48	52	24	24	20
Versuchstier:	Kaninchen	Frosch		Frosch		

sehr starkem Umfange ähnlich wie es für die Choleinsäure der Fall ist. Die Dehydrocholsäure erweist sich ihrem Reduktionsprodukt, der Cholsäure gegenüber, als vollkommen wirkungslos.

Versuchsserie IV.

Neben dem Glykogen ist die Glukose das wichtigste Kohlenhydrat des Organismus. Sie wird von allen Organen mit Ausnahme der Skelettmuskulatur in erster Linie zur Energielieferung herangezogen. Von besonderer Bedeutung ist die Frage

nach der Abänderung des Glukoseabbaues im Herzmuskel. Die Versuchsergebnisse (Tabelle IV) lassen erkennen, daß nur die höchsten Konzentrationen der Gallensäuren auf den Glukoseabbau einwirken, die Glukoseverwertung wird dabei herabgesetzt. Desoxycholsäure ist dabei der Dehydrocholsäure an Giftigkeit überlegen. Bemerkenswert ist, daß die der Desoxycholsäure nahestehende Choleinsäure auf den Glukoseabbau ganz anders einwirkt, indem sie mit ansteigender Konzentration die Methylenblauentfärbung in Gegenwart von Glukose beschleunigt. Es ist dies ein Beitrag dafür, daß Additionsverbindungen ein gänzlich abgeändertes pharmakologisches Wirkungsbild zeigen können als ihre Komponenten.

Tabelle IV (Glukose).

Herz.

Entfärbungszeit in Minuten.

Konzentrationen	Desoxycholsäure		Dehydrocholsäure		
Kontrollversuch	48	34	25	28	34
1.10^{-10}	49	34	25	28	33
1.10^{-9}	—	33	25	28	33
1.10^{-8}	49	34	25	28	32
1.10^{-7}	48	33	25	30	33
1.10^{-6}	49	34	31	30	35
1.10^{-5}	49	36	28	30	35
1.10^{-4}	48	40	31	32	38
1.10^{-3}	66	47	31	32	38
Versuchstier:	Hund				

Versuchsserie V.

Bekanntlich sind die Fermentreaktionen, die den Abbau der Glukose durch Hirngewebe in die Wege leiten, anders als in den anderen Organen, indem hier beim Abbau der Glukose die Phosphorsäure entbehrlich ist. Die Hirnversuche zeigen, daß Dehydrocholsäure wirkungslos ist; Desoxycholsäure dagegen führt zu einer mit den Konzentrationen zunehmenden Verschlechterung des Glukoseabbaues, aber dieses nur deutlich bei der höchsten Konzentration. Die Choleinsäure zeigt nach Hermesmeyer keine Einwirkung auf die Hirnglykolyse. Die Wirkung der Choleinsäure auf die Hirnglykolyse tritt also erst nach Abspaltung der Fettsäuregruppe zutage.

Tabelle V (Glukose).

Hirn.

Entfärbungszeit in Minuten.

Konzentrationen	Desoxycholsäure		Dehydrocholsäure	
Kontrollversuch	43	42	39	36
1. 10^{-10}	43	42	40	35
1. 10^{-9}	44	47	40	35
1. 10^{-8}	45	47	41	35
1. 10^{-7}	45	48	40	36
1. 10^{-6}	45	47	40	35
1. 10^{-5}	52	53	40	35
1. 10^{-4}	52	52	40	36
1. 10^{-3}	70	66	40	37
Versuchstier:	Hund			

Versuchsserie VI.

Zu den Versuchen der Tabelle VI diente mit Wasser extrahiertes Muskelgewebe als Katalysator. Derart vorbehandeltes Gewebe entfärbt Methylenblau nicht mehr, weil mit dem Auswaschen die Brennstoffe gleichfalls entfernt sind. Der Abbau der Bernsteinsäure, Hexosediphosphorsäure und Glyzerinphosphorsäure kann nach Zusatz dieser Säuren besonders deutlich verfolgt werden, weil keine Nebenreaktionen den

Tabelle VI (Bernsteinsäure).

Muskel.

Entfärbungszeit in Minuten.

Konzentrationen	Desoxycholsäure	Dehydrocholsäure
Kontrollversuch	33 35	21 26 26 30 41
1.10^{-10}	33 34	21 21 26 — 41
1.10^{-9}	33 35	22 21 26 30 42
1.10^{-8}	33 35	23 21 26 30 41
1.10^{-7}	33 35	23 21 26 30 42
1.10^{-6}	33 35	25 23 26 30 42
1.10^{-5}	33 35	26 23 27 30 42
1.10^{-4}	34 37	26 25 26 30 41
1.10^{-3}	37 45	30 25 26 30 42
Versuchstier:	Kaninchen	

Reaktionsablauf beeinträchtigen. Die Versuche mit Bernsteinsäure als Wasserstoffdonator (Tabelle VI) zeigen, daß Desoxycholsäure genau wie auch die Choleinsäure die Succinodehydrase unbeeinflußt läßt. Lediglich in den höchsten Konzentrationen tritt eine geringfügige Schädigung in Erscheinung. Das Wirkungsbild der Dehydrocholsäure ist nicht einheitlich. Die Muskulatur von verschiedenen, artgleichen Tieren verhält sich dabei nicht gleich. Im Allgemeinen ist keinerlei Einwirkung feststellbar. In anderen Fällen ist der Verlauf der Wirkungskurve ansteigend, das heißt, die Methylenblauentfärbungszeit wird mit ansteigender Konzentration verschlechtert. In dem einen Fall tritt eine zunehmende Verschlechterung der Bernsteinsäuredehydrierung ein, im anderen Falle dagegen wird die Dehydrierung der Bernsteinsäure zunächst stark beschleunigt, mit ansteigender Konzentration verzögert, ohne aber selbst bei der stärksten Konzentration gehemmt zu werden.

Versuchsserie VII.

Die Dehydrierung der Hexosediphosphorsäure zeigt keine Besonderheiten. Die untersuchten Gallensäuren lassen den Abbau der Hexosediphosphorsäure unbeeinflußt. Auf die bei der Desoxycholsäure in den stärksten Konzentrationen auftretende Hemmung möchten wir kein Gewicht legen.

Versuchsserie VIII.

Tabelle VIII läßt mit ansteigenden Konzentrationen eine starke Hemmung durch Desoxycholsäure erkennen. Die Dehydrocholsäure hingegen zeigt keinerlei Einwirkung auf die Glyzerinphosphorsäuredehydrierung.

Zusammenfassung.

Es wurden einige Dehydrierungsreaktionen im Gewebe in ihrer Beeinflussung durch Desoxycholsäure und Dehydrocholsäure geprüft. Die Versuchsergebnisse sind in der Uebersichtstabelle zusammengefaßt, ebenfalls sind darin auch die von Hermesmeyer gemachten Befunde mit Cholsäure und Choleinsäure wiedergegeben. In der Wirkungsstärke bestehen bei den einzelnen Gallensäuren erhebliche Unterschiede. Hervorzuheben ist, daß die Desoxycholsäure und die Choleinsäure, die eine Additionsverbindung der Desoxycholsäure mit

Tabelle VII (Hexosediphosphorsäure).

Muskel.

Entfärbungszeit in Minuten.

Konzentrationen	Desoxycholsäure		Dehydrocholsäure	
Kontrollversuch	24	28	18	15
1.10^{-10}	25	28	18	16
1.10^{-9}	24	29	19	15
1.10^{-8}	25	28	18	15
1.10^{-7}	24	28	18	15
1.10^{-6}	23	28	19	15
1.10^{-5}	24	29	18	15
1.10^{-4}	25	28	18	15
1.10^{-3}	32	37	18	16
Versuchstier:	Kaninchen			

Tabelle VIII (Glyzerinphosphorsäure).

Muskel.

Entfärbungszeit in Minuten.

Konzentrationen	Desoxycholsäure		Dehydrocholsäure			
Kontrollversuch	18	16	17	14	12	15
1. 10^{-10}	18	16	16	14	12	15
1. 10^{-9}	18	16	17	13	12	14
1. 10^{-8}	20	17	17	14	12	15
1. 10^{-7}	21	17	18	13	12	15
1. 10^{-6}	21	17	17	14	12	14
1. 10^{-5}	21	23	17	13	14	15
1. 10^{-4}	21	23	17	14	14	14
1. 10^{-3}	23	28	28	15	14	16
Versuchstier:	Kaninchen					

einer höheren Fettsäure ist, sich in ihrer Stoffwechselwirkung verschieden verhalten. Die Desoxycholsäurewirkung besteht, falls überhaupt eine Einwirkung feststellbar ist, in einer Hemmung der Dehydrierungsvorgänge. Ihre Additionsverbindung, die Choleinsäure, hat selbst in den höchsten Konzentrationen auf eine ganze Reihe von Dehydrierungen ihre Giftwirkung verloren. Ganz besonders bemerkenswert ist, daß die Choleinsäure den Glukoseabbau mit ansteigenden Konzentrationen beschleunigt, die Desoxycholsäure ihn aber hemmt. Die aus der Cholsäure, einer Oxycarbonsäure, durch Oxydation entstehende Ketonsäure, die Dehydrocholsäure, hat auf die Dehydrierungsvorgänge mit Ausnahme des Glukoseabbaues im

Herzen jegliche Wirksamkeit verloren. Die Versuche haben den Nachweis erbracht, daß die verschiedenen Gallensäuren in den Abbaumechanismus der Nährstoffe in ganz verschiedener Weise eingreifen. Im Einzelnen kann dazu nur Stellung genommen werden, wenn auch die Wirkung der verschiedenen Säuren auf den Sauerstoffverbrauch und auf die anaeroben Vorgänge des Kohlenhydratstoffwechsels genauer untersucht worden ist.

Uebersichtstabelle.

Fermentsysteme	Cholsäure			Cholein-säure			Desoxychol-säure			Dehydro-cholsäure		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
1. Gewebsdonatoren	∅	∅	∅	∅	∅	−−	∅	−	−−−	∅	∅	∅
2. Milchsäure	+	++	+	∅	∅	∅	∅	∅	−	∅	∅	∅
3. Glykogen a) Frosch	∅	−	−−	∅	−	−−	∅	∅	−	∅	∅	∅
3. Glykogen b) Kaninchen	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	−	∅	∅	−
4. Glukose: Herz	+	+	∅	+	+	++	∅	∅	−	∅	∅	∅
5. Glukose: Hirn	∅	∅	−	∅	∅	∅	∅	∅	−	∅	∅	∅
6. Bernsteinsäure	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	−	∅	∅	∅
7. Hexosediphosphor-säure	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅
8. Glyzerinphosphor-säure	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	∅	−	∅	∅	∅

I = schwache Konzentration
II = mittlere Konzentration
III = starke Konzentration
+ = Förderung; ++ = starke Förderung;
− = Hemmung; −− = starke Hemmung; −−− = sehr starke Hemmung; ∅ = ohne Einwirkung,